

# ACTIVIDAD HIPOLIPEMIANTE DEL EXTRACTO DEL FRUTO DE *Solanum melongena*

DIANA LUISA URREA A.\*  
ANGEL POLO N.\*  
ANTONIO SANABRIA G.\*

## RESUMEN

Se demostró que el extracto alcohólico del fruto de *Solanum melongena* presenta actividad hipocolesterolemiantre significativa en ratas a las que se llevó a hipercolesterolemia por la adición de aceite de coco a la dieta que recibían desde la ablactación. Mediante un estudio histopatológico de la aorta se estableció el efecto de la dieta y los tratamientos (extracto, probucol y agua destilada) sobre el grado de lesión aterosclerótica, sin encontrar diferencia significativa entre ellos.

## SUMMARY

The hypocholesterolemic activity of the alcoholic extract of the fruit of *Solanum melongena* in rats, induced to hypercholesterolemia by addition of coconut oil at the diet, was proved. The effect of diet and treatments (extract, probucol and destiled water) in regarding the grade of atherosclerotic lesion was established through a histopathologic study of the aorta. It was not found significant different between treatments.

## INTRODUCCION

La aterosclerosis y específicamente la enfermedad coronaria (E.C.) constituyen la primera causa de muerte de la población adulta en los países latinoamericanos (1). La patogénesis es multifactorial e implica interacciones complejas entre factores medioambientales y genéticos. La hipercolesterolemia es un factor de riesgo mayor (especialmente la fracción LDL). Usualmente no se identifican anomalías genéticas en los casos de hipercolesterolemia moderada y seguramente sus causas fundamentales sean los factores ambientales, especial-

mente la dieta de la cual todos sus componentes y las interacciones entre ellos son importantes; particularmente grasas saturadas, proteína animal y sacarosa (2,3).

En la medicina tradicional se utiliza el fruto de *Solanum melongena* para bajar de peso y disminuir el colesterol (4,5,6). En diferentes estudios se reportan resultados contradictorios (5,7).

En este trabajo se estudió el efecto del extracto etanólico del fruto de *S. melongena* sobre el nivel de colesterol plasmático en ratas, alimentadas con una dieta enriquecida con aceite de coco el cual fue elegido por su contenido de ácidos grasos saturados. Para efectos de comparación se administraron también tratamientos control (agua destilada) y patrón (probucol).

Otro objetivo fue dilucidar el grado de lesión aterosclerótica logrado con esta dieta y el efecto de los tratamientos anteriormente citados sobre él. Adicionalmente se observó el efecto de los tratamientos sobre el peso.

Por su utilización tradicional como alimento, se consideró que para el extracto de este fruto el método más adecuado para el estudio de su toxicidad aguda es el de «Dosis fijas» propuesto por la Sociedad Británica de Toxicología (8).

## PARTE EXPERIMENTAL

### Animales:

Se utilizaron ratas macho descendientes de la cepa Fisher 344 del bioratorio del Departamento de Farmacia (Universidad Nacional) de 14-16 semanas de edad. Se mantuvieron bajo condiciones estandar de temperatura ambiente ( $21 \pm 1^\circ\text{C}$ ), humedad relativa ( $55 \pm 10\%$ ), fotoperíodos: 12 horas-luz y 12 horas-oscuridad. Habitaron en grupos de 3 o 4 en cajas de metal y recibieron durante el período de adaptación pellets marca Ken-L; posteriormente se varió la dieta de acuerdo con el diseño experimental. Además se utilizaron ratones albinos suizos machos, con pesos entre 26 y 40 gramos (6 a 9 semanas de edad, aproximadamente), mantenidos en iguales condiciones que las ratas.

\* Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. A.A. 14490. Santa Fe de Bogotá. Colombia.

**Toxicidad aguda:**

Se dividieron al azar 30 ratones en tres grupos de diez. Luego de quince horas de ayuno se les administró el extracto suspendido en agua destilada por canulación oro-gástrica. Se utilizaron dos niveles de dosis: 500 mg/kg y 1000 mg/kg. Se observaron por un período de 48 horas.

**Dietas:**

El aceite de coco se obtuvo de frutos maduros, que fueron pelados, cortados y licuados en agua caliente, resultando una lechada que se coló y se evaporó obteniéndose el aceite. En el momento de utilizarlo se fundió y se mezcló con los pellets de Ken-L impregnándolos completamente.

En el estudio preliminar (después del período de adaptación) a todas las ratas se les administraron los pellets impregnados con aceite de coco, alcanzando éste en promedio 10.5% de la dieta (p/p). En la fase «experimental» a 5 de los 7 bloques se les administraron los pellets con aceite de coco que en promedio alcanzó 9.6% de la dieta (p/p). A los otros dos bloques se les continuó administrando el Ken-L solo.

**Tratamientos:**

Como patrón se utilizó probucol (Lesterol<sup>R</sup>, Abbot) en tabletas de 500 mg, las cuales fueron pulverizadas en un mortero y suspendidas en aceite de oliva (para mejorar su biodisponibilidad (9)).

El extracto etanólico se obtuvo a partir del fruto seco y molido, por maceración en etanol, agitación y evaporación en un evaporador rotatorio a 40°C. El residuo se suspendió en agua destilada y se liofilizó. En el momento de administrarlo se preparó en agua destilada.

**Dosis y vía de administración:**

En el ensayo preliminar se eligió la dosis. Para la fase «experimental» los tratamientos, las dosis y el número de animales utilizados se muestran en la tabla 1. Los tratamientos se administraron por canulación oro-gástrica.

**TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE TRATAMIENTOS**

Grupo de tratamiento	Dosis	No. de animales
A: Control (dieta + aceite de coco)	Agua destilada	5
B: Extracto etanólico	0.13 g/kg	5
C: Patrón (probucol)	0.10 g/kg	5
D: Control (dieta «normal»)	-	5

**Procedimientos experimentales:**

En el estudio preliminar se distribuyeron según su peso 12 ratas macho de aproximadamente 14 semanas de edad, en tres bloques de a cuatro. Se adaptaron durante dos semanas, al cabo de las cuales se inició la dieta con aceite de coco. Se controló el nivel de colesterol a las 4, 6, 8, 10, 12 y 14 semanas de dieta experimental. Se iniciaron los «tratamientos» consistentes en 3 niveles de dosis del extracto por vía oral (humedad del fruto fresco: 91.32%): 0.0651 g/Kg/día (aprox. 1 berenjena/día), 0.1230 g/Kg/día (aprox. 2 berenjenas/día), 0.2460 g/kg/día (aprox. 4 berenjenas/día) y un control: agua destilada. Se midieron niveles de colesterol a las 2, 5, 8 y 10 semanas de tratamiento.

En la fase «experimental», ratas macho de 15 semanas de edad se dividieron al azar en grupos de a tres. A dos de estos grupos se les tomó como «controles». Luego de dos semanas de adaptación, se midió el colesterol plasmático basal. A partir de entonces a los grupos «control» se les continuó administrando los pellets de Ken-L (dieta «normal»). A los otros grupos se les alimentó con los pellets impregnados con aceite de coco. Se controló el colesterol plasmático a las 4, 6, 10 y 15 semanas del comienzo de las dietas. El peso se controló semanalmente.

Se distribuyeron las ratas a la semana 15 de dieta experimental (grasa o «normal») en bloques al azar según el peso, reagrupando las ratas de la dieta grasa en 5 grupos de 3 y las de la dieta «normal» en 2 grupos (uno de 3 y otro de 2). Se midió el nivel de colesterol plasmático en la semana 24.

Luego de la semana 24 de la dieta experimental, se iniciaron los tratamientos (tabla 1). Se continuó el control semanal del peso. Se controló el colesterol en las semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 del tratamiento. Aproximadamente 5 días desde el último control del nivel de colesterol (semana 15 del tratamiento), luego de 14 horas de ayuno se sacrificaron para obtener la aorta, la cual fue disecada, fotografiada, abierta por la cara ventral y fotografiada nuevamente; se dividió en tres segmentos, cada uno de los cuales se dividió a su vez en dos mitades, una de las cuales se trató para hacer cortes por congelación y la otra para ser embebida en parafina.

**Medida del colesterol sérico:**

En la fase preliminar se determinó el colesterol plasmático utilizando el sistema enzimático COLESTEROL-COD-ANA de Labtest. Para ello los animales, luego de 12-14 horas de ayuno, se anestesiaron con éter etílico, se recolectó sangre venosa por punción del seno retroorbitario con capilar heparinizado. Se centrifugaron los capilares para obtener el plasma (dos repeticiones por rata). Se siguió el método

recomendado por Labtest. Para esta fase se comparó con un patrón (100 mg/dl), calculándose así el colesterol plasmático en mg/dl.

En la fase «experimental» se midió el colesterol utilizando el mismo reactivo, previa realización de una curva de calibración. La sangre venosa se obtuvo de la forma citada arriba. Las absorbancias se interpolaron en la curva patrón obteniéndose la concentración de colesterol en mg/dl.

#### Examen histológico:

Para los cortes provenientes de los bloques de parafina, se practicaron las siguientes coloraciones: 1) Hematoxilina-Eosina: Coloración de rutina. 2) Tricrómica de Masson: Para fibras elásticas y colágenas, y 3) Von Kossa: Para calcio. Para las preparaciones por congelación: Sudan IV-propilenglicol para grasa. En los cortes histológicos coloreados con H-E y tricrómica se calificó la presencia de células espumosas, musculares lisas y fibras elásticas (categorías: negativo a leve, moderada y severa). En la Sudan IV, se estudió la presencia de células espumosas y se clasificó en categorías según su número (ninguna, 1 a 5, 6 a 10, y más de 10). El patólogo ignoraba que tratamiento recibía la rata a la que pertenecía la muestra de tejido.

#### Métodos estadísticos:

Los análisis estadísticos se hicieron utilizando métodos paramétricos (ANOVA, COVARIANZA, Duncan, t y t') para datos de peso y colesterolemia. Métodos de Kruskal-Wallis, Friedman y Man-Whitney (no paramétricos) para la comparación de grados de lesión.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### Toxicidad aguda:

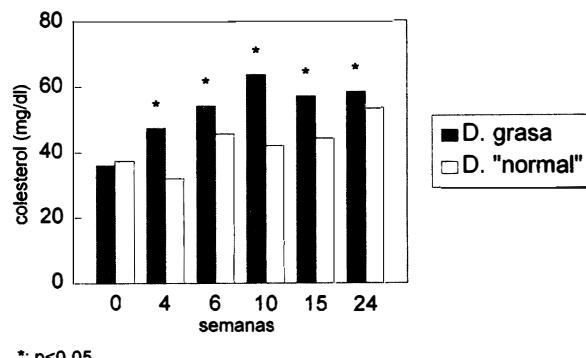
En ninguno de los niveles de dosis utilizados se presentó cambio alguno (ni muertes) durante el período de observación. Se concluyó que este extracto, según la prueba de las «dosis fijas», correspondería a «NO CLASIFICADO» (8). Esto coincide con lo esperado para un fruto utilizado como alimento en muchos pueblos por largo tiempo.

#### Nivel de colesterol plasmático - Efecto de la dieta:

Entre las causas fundamentales de hipercolesterolemia moderada están los factores ambientales, especialmente la dieta (3,10,11). Es importante la contribución de cada uno de sus componentes y la interacción entre ellos como determinan-

te del nivel de colesterol plasmático y aterogenidad. El aceite de coco por ser una grasa saturada es hipercolesterolemianta (12). Contiene ácidos grasos saturados de 12 (44 a 51%), 14 (13 a 18%) y 16 carbonos (7 a 10%) que son los que afectan la colesterolemia.

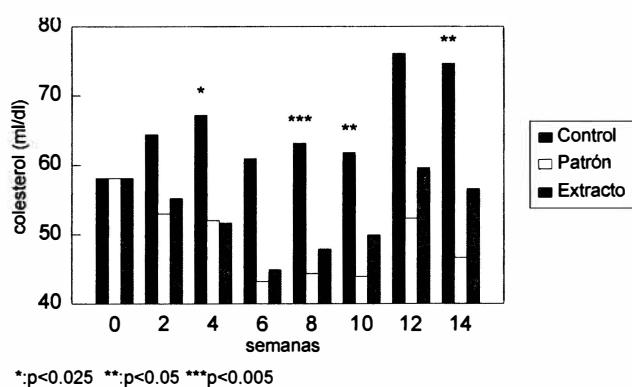
En este estudio tanto en la fase preliminar como en la experimental se observó que con la dieta «grasa», con aceite de coco, se lograron más tempranamente niveles significativamente mayores ( $p \leq 0.05$ ) que con la dieta normal consistente en pellets para perro. En la figura 1 se observa que en la fase experimental se obtuvieron niveles mayores de colesterol con la dieta grasa en todas las fechas, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p \leq 0.05$ ), coincidiendo con un estudio hecho con ratones que comparó aceite de girasol y aceite de coco encontrando que las concentraciones de lípidos en plasma fueron 17-33% menores en los alimentados con aceite de girasol (13).



**Figura 1:** Comparación de dietas.  
Dieta grasa Vs. dieta "normal"

#### Actividad hipocolesterolemianta:

En estudios anteriores se han reportado resultados contradictorios de la actividad del fruto de *S. melongena* sobre el nivel de colesterol plasmático (5,7). En la fase «experimental» se demostró diferencia significativa ( $p \leq 0.05$ ) entre tratamientos (extracto, probucol, agua destilada) en las semanas 4, 8, 10 y 14 de tratamiento (figura 2). En la comparación de medias, con la prueba t' en todas estas fechas se demostró una diferencia significativa ( $p \leq 0.05$ ) entre el control y el extracto y entre el control y el patrón (probucol); mientras que la diferencia entre el patrón y el extracto no fue significativa; demostrando así actividad hipocolesterolemianta significativa del extracto etanólico del fruto de *S. melongena*, comparable al del patrón, probucol, utilizado como tal por los múltiples reportes de actividad hipocolesterolemianta en la especie utilizada (14,15,16,17).



\*:p<0.025 \*\*:p<0.05 \*\*\*:p<0.005

**Figura 2:** Comparación de tratamientos

El estudio preliminar mostró que la dosis más adecuada para mantener niveles bajos-estables de colesterol plasmático fue la equivalente a aproximadamente 2 berenjenas/día (0.1230 g/Kg/día), lo que coincide con la utilización popular de este fruto como hipolipemiantre.

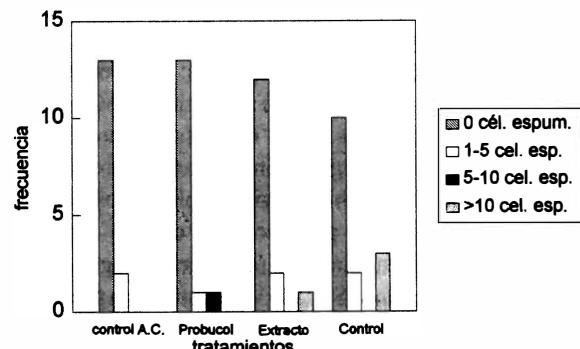
#### Actividad antiaterogénica:

Aunque la rata es considerada una especie «resistente» a la aterosclerosis (18), se reportó la inducción de aterogénesis con aceite de maní (19). Rogers y Karnovsky utilizaron esta especie para desarrollar un modelo de detección temprana (estadios iniciales) de la aterogénesis inducida por dieta como técnica para medir la efectividad de tratamientos diseñados para influir sobre el inicio de las lesiones (formación de células espumosas) en animales experimentales. Otros autores (20,21) también la han utilizado para estudiar la etapa de adhesión-migración monocitaria y formación de células espumosas.

En este trabajo no se observó ninguna lesión macroscópica. En el estudio histológico se encontraron únicamente células espumosas. Esto se detectó con los dos tipos de dieta, es decir, con ambas se alcanzó el estadío temprano de la aterogénesis. Esta ausencia de diferencia significativa entre dietas podría atribuirse al contenido de la dieta «normal» de proteína de origen animal (harina de carne, harina de huevos), grasa animal y sacarosa; probando así el hecho de que cada uno de los componentes y su interacción son importante en la aterogenicidad de una dieta (2).

Como se observa en la figura 3, no se encontró diferencia significativa entre tratamientos: extracto, patrón (probucol) y control (agua destilada). Aunque al observar los resultados el número de células espumosas en la mayoría de las preparaciones histológicas fue de 0, es notorio que en el grupo de ratas tratadas con probucol se encontró un grado de lesión semejante al de los otros dos grupos. Esto coincide con el estudio de

Faruqui y Dicorleto quienes reportaron que el probucol no evitó la formación de células espumosas y adhesión monocitaria en ratas alimentadas con dieta alta en colesterol; aunque otros autores demostraron *in vitro* disminución de la adhesión monocitaria por este fármaco (22). Otra explicación posible es que la formación de células espumosas en el grupo tratado con probucol se relacione con el hecho de que en esta especie la mayor fracción del colesterol probablemente no se encuentra en las LDL (11,18,23).



**Figura 3:** Actividad antiaterogénica  
No. de especímenes/categoría

A pesar de que la proliferación de CMLs se considera «sine qua non» de la aterosclerosis (24) y de que la hipótesis de la masa celular intimal relaciona la acumulación focal de estas células con los sitios donde se desarrollará la lesión, en este estudio con las coloraciones tricrómica y de H-E se reportaron fibras elásticas y CMLs como abundantes (++) en la túnica «media» lo que se espera en la morfología de la pared normal de un vaso como la aorta. Esto podría explicarse aduciendo que la célula espumosa es el más probable signo inicial de lesión como lo reportaron Roger y Karnovsky (25), quienes demostraron que en animales alimentados con dieta aterogénica, el estadío temprano de la lesión implica la adhesión a la pared, su migración dentro de ella y la acumulación intracelular de lípidos transformándose en célula espumosa (11,22,24,25,26).

El endotelio, en todas las preparaciones histológicas fue reportado como normal, lo que coincide con el concepto de que en la aterogénesis la denudación grosera no ocurre o es infrecuente (24).

#### Efecto de los tratamientos sobre el peso:

Contrario al uso popular de este fruto para perder peso (4,5,6), en ninguna de las fechas analizadas se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p \leq 0.1$ ) entre tratamientos (extracto, probucol y agua destilada). Es decir, no se

demostró influencia del extracto del fruto de *S. melongena* sobre la ganancia de peso (figura 4).

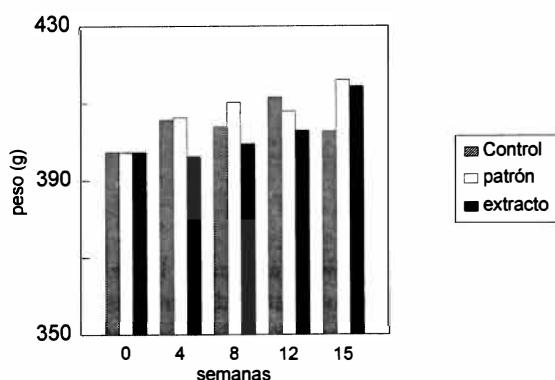


Figura 4: Comparación de tratamientos

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Otto Sánchez, de la Facultad de Medicina Veterinaria, por el estudio histopatológico. Al proyecto «Búsqueda de Principios Bioactivos en Plantas Medicinales Colombianas», financiado por COLCIENCIAS y dirigido por el Profesor Roberto Pinzón, y al Posgrado de Farmacología dirigido por la Profesora Luz Stella Ospina de Nigrinis, por el apoyo financiero.

## BIBLIOGRAFIA

- ILIB Latinoamericana. *Cardiovascular Risks Factor*, 3 (suppl 1), 10-27 (1994).
- W. CONNOR and S. CONNOR. *Medical Clinics of North America*, **66**, 485-518 (1992).
- D. SEGAL. *Bol. Of Sanit Panam.*, **110**, 1-14 (1991).
- H. GARCIA-BARRIGA. «*Flora Medicinal de Colombia*». Bogotá: Tercer Mundo. Vol. 3 p. 100-101.
- A. MEDINA y C. MEJÍA. *Actividad Hipocolesterolémica en Ratas del Fruto de Solanum melongena (Berenjena)*. Tesis. Universidad Nacional de Colombia. (1993).
- SECAB y COLCIENCIAS. *Especies Vegetales Promisorias de los Países del Convenio «Andrés Bello*. Bogotá, D.E.: Editorial Guadalupe, 1983.
- K. AYAKO. *Chemical Abstracts*, **79**, 34194 (1985).
- British Toxicology Society. *Human Toxicol.*, **3**, 85- (1984).
- K. PALIN, G. BELL and C. Wilson. *J. Pharm. Pharmacol.*, **35** (suppl), 85P (1983).
- E. BRAUNWALD, E. et al Editors. «*Harrison's Principles of Internal Medicine*» International Edition: McGraw-Hill, 1987. Vol. 2.
- E. RUBIN y J. FARBER «*Patología*». México, D. F.: Editorial Médica-Panamericana, 1990. p. 413-424.
- G. FLEETWOD, A. HONEY, J. BEESLY, J. MARTIN and S. MONCADA. *Atherosclerosis*, **84**, 75- (1990).
- S. MATHUR and A. SPECTOR. *J. Lipid Res.*, **19**, 457, (1978).
- J. BARNHART, J. SEFRANKA and D. MCINTOSH. *Amer. J. Clin. Nutr.*, **23**, 1229- (1970).
- J. LI, R. HOLETS and B. KOTTKE. *Atherosclerosis*, **36**, 565, (1980).
- J. MOLELLO, C. GERBIC and B. ROBINSON. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **24**, 590- (1973).
- H. TADA, K. OIDA, Y. KUTSUMI, Y. SHIMADA, T. NAKAI and S. MIYABO. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **20**, 179, (1992).
- R. MURRAY, *Bioquímica de Harper*. México, D. F.: Editorial El Manual Moderno, 1992, p. 252-262.
- D. KRITCHEVSKY. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **112**, 1041, (1988).
- I. JORIS. *Am. J. Pathol.*, **113**, 451, (1983).
- K. ROGERS and M. KARNOVSKY. *Am. J. Pathol.*, **132**, 382, (1988).
- R. FARUQUI and P. DICORLETO. *Br. Heart J.*, **69** (suppl), S19, (1993).
- R. MAHLEY, K. WEISKGRABER, T. INNERARITY, S. RALL JR. *JAMA*, **265** (1), 78, (1991).
- G. BONDJERS, M. GLUKHOVA, G. HANSSON, Y. POSTNOV, M. REIDY, S. SCHWARTZ. *Circulation*, **84** (Suppl VI), VI-2 - (1991).
- K. ROGERS and M. KARNOVSKY. *Am. J. Pathol.*, **133**, 451, (1988).
- C. SCHWARTZ, J. KELLEY, R. NEREM, E. SPRAGUE, M. ROZEK, A. VALENTE, E. EDWARDS, A. PRASAD, J. KERBACHER and S. LOGAN. *Am. J. Cardiol.*, **64**, 23G, (1989).